

Pomalidomidi

Imnovid 1 mg, 2 mg, 3 mg ja 4 mg kovat kapselit, Celgene Europe Ltd.

Pomalidomidia käytetään myelooman hoitoon potilaille, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa lääkehoitoa, joihin ovat kuuluneet sekä lenalidomidi että bortesomibi. Pomalidomidi muistuttaa rakenteeltaan talidomidia ja on mahdollisesti sikiötoksinen, minkä vuoksi sen käyttöön liittyy raskaudenehkäisyohjelma.

Myelooma saa alkunsa luuytimen B-solujen pahanlaatuisiksi muuttuneesta plasmakloneerista (Oivanen ja Sinisalo 2014). Luuytimessä paikallisesti lisääntyvä myeloomasolukko aiheuttaa lyyttisiä luustopesäkkeitä, luustokipua ja jopa murtumia.

Myeloomalle on ominaista sairastuneen plasmakloneerista tuottama immunoglobuliini eli paraproteeiini, jota esiintyy seerumissa tai virtsassa. Potilaalla voi esiintyä anemiam, hyperkalsemiam ja hyperurikemiam, ja munuaisten toiminta voi heikentyä.

Myelooma on keski-ikäisten ja vanhusten sairaus. Vuonna 2012 Suomessa myeloomadiagnoosin sai 377 potilasta (www.cancer.fi/syoparekisteri).

Myeloomaa on pidetty parantumattomana sairautena, jota poteva on menehtynyt keskimäärin 3–4 vuoden kuluttua diagnoosista (Jantunen 2010). Autologinen kantasolusiirtohoito ja uudet lääkkeet ovat kuitenkin jopa kaksinkertaistaneet eliniän ennusteen.

Imnovid deksametasoniin yhdistettynä on tarkoitettu sellaisten relapsoitunutta ja refraktorista multipplel myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidi- että bortesomibihoitoa, ja joiden sairaus eteni viimeisimmän hoidon aikana.

Hoito toteutetaan multipplel myelooman hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Imnovidin suositeltu aloitusannos on 4 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 28 vuorokauden pituisten toistuvien hoitosyklien päivinä 1–21. Deksametasonin suositeltu annos on 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kunkin 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1, 8, 15 ja 22. Hoitoa muutetaan tarvittaessa kliinisten ja laboratoriölöydösten (esim. neutropenia, trombosytopenia) mukaan.

Pomalidomidin oletetaan olevan ihmiselle teratogeeninen. Kaikkien potilaiden on täytettävä valmisteen raskaudenehkäisyohjelmassa mainitut ehdot (kuvattu tarkemmin valmisteyhteenvedossa). Pomalidomidia esiintyy myös sitä käyttävän miehen siemennesteessä. Siksi miespuolisen potilaan on käytettävä kondomia, mikäli hänen kumppaninsa on raskaana tai voi tulla raskaaksi eikä käytä ehkäisyä. Tabletteja on myös säilytettävä niin, etteivät ne joudu asiaankuulumattomien käsiin.

Farmakologia

Pomalidomidi estää erityisesti hematopoieettisten kasvainsolujen proliferaatiota ja indusoi niiden apoptoosia synergisesti deksametasonin kanssa. Sillä on tehoa myös lenalidomidille resistentteihin solulinjoihin. Pomalidomidi tehostaa T-solun ja luonnollisen tappajasolun (NK-solun) soluvälitteistä immuniteettia ja estää monosyyttejä tuottamasta tulehdusta edistäviä sytokiinejä. Pomalidomidi estää myös angiogeneesin salpaamalla endoteelisolujen migraation ja adheesion.

Pomalidomidin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa suun kautta annostelemisen jälkeen. Puoliintumisaajan mediaani on 9,5 tuntia.

Pomalidomidi metaboloituu osittain CYP1A2:n ja CYP3A4/5:n välityksellä. Pomalidomidin anto yhdessä fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2:n estäjä) kanssa ketokonatsolin (voimakas CYP3A4/5:n estäjä) käytön aikana suurensi altistusta pomalidomidille 104 % verrattuna pelkkään pomalidomidin ja ketokonatsolin yhdistelmäkäyttöön. Suurentunut altistus lisänee haittavaikutusten riskiä.

Teho

Pomalidomidin tehoa yhdistelmänä deksametasonin kanssa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa.

Tutkimukseen otettiin relapsoitunutta ja refraktorista multipplel myeloomaa sairastavia aikuisia (mediaani-ikä 64 v), jotka olivat saaneet vähintään kahta aiempaa hoitoa, mukaan lukien sekä lenalidomidia että bortesomibia, ja joiden sairaus oli edennyt viimeisimmän hoidon aikana.

Pomalidomidia yhdistelmänä pieniannoksisen deksametasonihoitoon kanssa (n = 302) verrattiin pelkkään suuriannokseen deksametasonihoitoon (n = 153). Ensisijainen päätetapahtuma oli elossaolo ilman taudin etenemistä (progression free survival, PFS).

Kun tutkimuksen keskimääräinen seuranta-aika oli 10,0 kuukautta (1.3.2013, San Miguel ym. 2013), oli pomalidomidia saaneiden potilaiden PFS-ajan mediaani 4,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli 3,6–4,7) ja vertailuryhmän potilaiden 1,9 kuukautta (1,9–2,2).

Kokonaiselossaolon mediaani oli tärkein toissijainen päätetapahtuma. Se oli pomalidomidiryhmässä 12,7 kuukautta (10,4–15,5) ja vertailuryhmässä 8,1 kuukautta (6,9–10,8).

Välianalyysin (7.9.2012) jälkeen tutkimuksen valvontatoimikunta oli suositellut tutkimuksen viemistä loppuun ja vertailuryhmän potilaiden siirtämistä pomalidomidiryhmään. Tämä vaikeuttaa lopullisten tulosten tulkintaa.

Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset olivat anemia, neutropenia, trombosytopenia, yleisoireet (väsymys, kuume ja raajojen turvotus) sekä infektiot (esim. keuhkokuume).

Myös perifeeristä neuropatiaa ja laskimotromboembolioita esiintyi. Potilaalle tulisi harkita antikoagulanttihoitoa varsinkin, jos hänellä on lisäksi muita tromboembolioiden riskitekijöitä.

Pohdinta

Myelooman ainoa parantava hoito on allogeeninen kantasolusiirto, mutta siihen soveltuu vain pieni osa nuorista potilaista. Muille annetaan eri lääkkeitä, joiden teho menetetään kuukausien kuluessa. Vaste voidaan kuitenkin saada useampia kertoja, joten uusien lääkkeiden tarve on ilmeinen.

Pomalidomidilla saatiin vertailuhoitoa parempi vaste sellaisille potilaille, jotka olivat aiemmin saaneet ainakin lenalidomidia ja bortesomibia. Olisikin mielenkiintoista tietää, kuinka pomalidomidi pärjää aiemman linjan hoitona.

Annikka Kalliokoski
LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 15.8.2014.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Jantunen E. Myeloomapotilaiden uudet lääkkeet. Suom Lääkäril 2010; 55(48): 2971–6.

Oivanen P, Sinisalo M. Myelooma. Lääkärin käsikirja. Viimeisin muutos 18.3.2014. www.terveysportti.fi.

San Miguel J, ym. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14(11): 1055–66.

HYVÄ TIETÄÄ

Imnovid-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 5.8.2013.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.
